

複雑性尿路感染症における KW-1070 の臨床的検討

石戸則孝・宮田和豊・高本 均・平野 学

尾崎雄二郎・松村陽右・大森弘之

岡山大学医学部泌尿器科

近 藤 淳

岡山赤十字病院泌尿器科

難 波 克 一

岡山市市民病院泌尿器科

白 神 健 志

岡山済生会病院泌尿器科

片 山 泰 弘

玉野市民病院泌尿器科

赤 枝 輝 明

津山中央病院泌尿器科

泌尿器科領域の複雑性尿路感染症 43 例に対し KW-1070 を投与した。

投与方法は 1 日 400mg あるいは 800mg とし、朝夕 2 回に分けて筋注、5 日間投与した。総合臨床効果は 400mg 群 14 症例で 57%、800mg 群 23 症例で 48% の有効率であった。疾患群別総合臨床効果をみると、単独感染群では 400mg 群で 55%、800mg 群で 53% の有効率であり、混合感染群では前者で 67%、後者で 25% の有効率であった。

細菌学的効果は、400mg 群で 17 株中 13 株 (77%) が、また 800mg 群で 27 株中 19 株 (70%) が各々消失した。

副作用として 400mg 群に 1 例、BUN の軽度上昇を認めた他は特記すべき副作用は認めなかった。

KW-1070 (fortimicin) は奈良らが発見した新しいアミノ配糖体系抗生剤で、Fig. 1 に示す化学構造物の硫酸塩である^{1,2)}。本剤は新規な糖である fortamine を含む pseudo-disaccharide であり、この化学構造上の特徴により GM, DKB, AMK との間にアミノ配糖体系抗生剤不活化酵素による耐性とは交叉がなくこれら薬剤に耐性を示す諸菌種にも優れた抗菌力が期待される³⁾。また排泄経路は他のアミノ配糖体系抗生剤と同様腎排泄型であり未変化体のまま高濃度で尿中に回収されることが報告されている。さらに、腎・聴器に対する障害が弱いことも本剤の特徴の 1 つとして報告されている⁴⁾。

今回、われわれは尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症に対し、KW-1070 を使用し、その臨床効果および副作用について検討したのでその成績を報告する。

I. 投与対象および投与方法

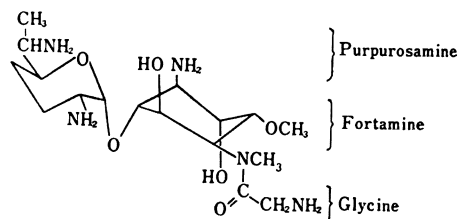
昭和 54 年 10 月より昭和 55 年 4 月にわたり岡山大学医学部附属病院泌尿器科およびその関連病院におい

て、尿路に基礎疾患を有する複雑性尿路感染症と診断された入院患者 43 名を対象とした。対象症例の患者特性、感染診断名および原因菌などは Table 1-1~1-2 に示すとおりである。

KW-1070 は、1 日 400mg あるいは 800mg とし、朝・夕 2 回に分けて筋注し、投与日数は 5 日間連日投与とした。

疾患の内訳は慢性腎盂腎炎 8 症例 (400mg 群 2 症例、

Fig. 1 Chemical structure of KW-1070



C₁₇H₃₅N₅O₆ (M. W. 405.49)

Table 1-1 Clinical evaluation of KW-1070 (400mg/day)

No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	UTI group	Organisms (/ml)						Pyuria		Response	Side effect
				Pre-treatment	MIC(μ g/ml) $10^6/10^8$		DKB		AMK	Post-treatment	Pre-treatment		
				KW-1070	GM	DKB	AMK						
1	M 81	C.C.C. (Penile cancer (Urinary bladder fistula))	1	6.25 25	1.56 12.5	3.13 12.5	3.13 25	6.25 25	α -streptococcus (10^6)	+	+	Poor	-
2	F 68	C.C.P. (Bladder tumor)	1	6.25 25	>100 >100	>100 >100	6.25 25	-	-	\pm	\pm	Moderate	-
3	M 71	C.C.C. (Bladder tumor)	1						Serratia (10^7)	+	#	Moderate	-
4	M 75	C.C.C. (BPH)	1	6.25 12.5	6.25 12.5	>100 >100	100 >100		Serratia (10^7)	+	-	Poor	Elevation of BUN
5	M 74	C.C.C. (BPH)	2	>100 >100	>100 >100	>100 >100	>100 >100		-	+	-	Excellent	-
6	M 55	C.C.C. (Bladder cancer)	4	3.13 6.25	0.78 1.56	1.56 3.13	1.56 6.25		-	+	\pm	Moderate	-
7	M 93	C.C.C. (BPH)	4	0.39 1.56	0.1 0.78	0.2 0.78	0.39 3.13		S. epidermidis (10^7)	##	-	Moderate	-
8	M 81	C.C.C. (Bladder tumor (BPH))	4	50 100	6.25 6.25	3.13 6.25	50 12.5		Pseudomonas (10^6)	##	+	Poor	-
9	M 70	C.C.C. (Urethral stricture)	4	3.13 6.25	12.5 25	25 50	3.13 3.13		GNF-GNR (10^7)	##	##	Poor	-

Table 1-1 (Contid)

No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	UTI group	Organisms (/ml)						Pyuria		Response	Side effect
				Pre-treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$) $10^4/10^8$			Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment			
				KW-1070	GM	DKB	AMK						
10	F 60	C.C.C. (Bladder tumor)	4	<i>Enterobacter</i> (3×10^6)	3.13	0.78	1.56	1.56	-	+	Moderate	-	
					6.25	1.56	3.13	6.25					
11	M 65	C.C.C. (Papillomatus)	4	<i>P. aeruginosa</i> (10^4)	6.25	0.39	0.39	0.78	<i>P. aeruginosa</i> <i>S. epidermidis</i> (10^7)	+	Poor	-	
					12.5	1.56	0.78	3.13					
12	F 46	C.C.P. (L) (Left urethral stone)	6	<i>P. mirabilis</i> (10^4) <i>P. cepacia</i> (10^4)	3.13	1.56	1.56	3.13	-	++	Excellent	-	
					12.5	6.25	6.25	6.25					
13	M 81	C.C.C. (BPH)	6	<i>Serratia</i> (10^6) <i>P. aeruginosa</i> (10^7)	6.25	6.25	>100	100	-	+	Moderate	-	
					12.5	12.5	>100	>100					
14	M 78	C.C.C. (BPH Urethral stricture)	6	<i>Serratia</i> (10^6) <i>P. aeruginosa</i> (10^7)	100	12.5	>100	100	<i>GP. diploccoccus</i> (10^5)	+	Poor	-	
					>100	25	>100	>100					
15	M 74	C.C.C. (BPH)		<i>S. epidermidis</i> ($\leq 10^7$)	50	12.5	12.5	1.56	<i>S. epidermidis</i> ($\leq 10^7$)	+	Drop out	-	
					>100	>100	>100	>100					
16	M 57	C.C.C. (BPH)		GNF:GNB ($\leq 10^7$)					<i>S. epidermidis</i> ($\leq 10^7$)	+	Drop out	-	

Table 1-2 Clinical evaluation of KW-1070 (800mg/day)

No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	UTI group	Organisms (/ml)						Pyuria		Response	Side effect
				Pre-treatment	MIC ($\mu\text{g/ml}$) $10^6/10^8$			Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment			
				KW-1070	GM	DKB	AMK						
1	M 68	C.C.P. C.C.C. (Bladder tumor)	1	6.25 12.5	1.56 3.13	3.13 3.13	1.56 3.13	<i>E. aerogenes</i> ($<10^7$)	+	+	Moderate	-	
2	F 64	C.C.P. (Pyonephrosis Bladder cancer)	1					<i>P. aeruginosa</i> (10^7)	+	+	Poor	-	
3	M 80	C.C.C. (BPH)	1					<i>Pseudomonas</i> (10^6)	+	+	Poor	-	
4	M 72	C.C.C. (Bladder cancer)	1					<i>S. marcescens</i> (10^7)	##	±	Moderate	-	
5	M 50	C.C.C. (Bladder cancer)	1	12.5 100	6.25 12.5	>100 >100	50 100	<i>Serratia</i> (10^7)	+	+	Poor	-	
6	M 78	C.C.C. (BPH)	1					<i>P. aeruginosa</i> (3×10^6)	##	##	Moderate	-	
7	M 75	C.C.C. (BPH)	2	6.25 12.5	6.25 25	>100 >100	>100 >100	<i>Serratia</i> (10^6)	+	+	Moderate	-	
8	M 73	C.C.C. (BPH)	2	50 50	12.5 50	50 100	>100 >100	<i>E. coli</i> (10^7)	+	+	Poor	-	
9	M 80	C.C.C. (BPH)	2	12.5 50	>100 >100	>100 >100	3.13 12.5	<i>Pseudomonas</i> ($<10^7$)	+	+	Moderate	-	

Table 1-2 (Contid)

No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	UTI group	Organisms (/ml)						Pyuria		Response	Side effect	
				Pre-treatment	KW-1070	GM	DKB	AMK	Post-treatment	Pre-treatment	Post-treatment			
10	M 72	C.C.C. (BPH)	2	<i>E. cloacae</i> (10 ⁶)							##	+	Poor	-
11	M 76	C.C.C. (BPH)	2	<i>S. faecalis</i> (10 ⁶)							#	#	Moderate	-
12	M 82	C.C.C. (BPH)	2	<i>P. vulgaris</i> (10 ⁶)	6.25 >100	6.25 >100	>100 >100	25 >100		<i>P. maltophilia</i> (10 ⁴)	##	+	Moderate	-
13	M 59	C.C.P. (BPH)	3	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	6.25 6.25	1.56 3.13	3.13 6.25	1.56 6.25		<i>S. epidermidis</i> (10 ⁴)	#	-	Moderate	-
14	M 80	C.C.P. (Neurogenic bladder (bil. V.U.R.))	3	<i>Pseudomonas</i> (10 ⁵)	50 100	>100 >100	>100 >100	6.25 12.5		<i>Enterobacter</i> (10 ⁴)	#	+	Poor	-
15	F 64	C.C.P. (Bladder tumor)	3	<i>S. epidermidis</i> (10 ⁶)							##	±	Moderate	-
16	M 17	C.C.C. (Neurogenic bladder (Bladder calculi))	4	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	50 100	3.13 6.25	1.56 6.25	3.13 12.5		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	##	##	Poor	-
17	M 81	C.C.C. (Bladder tumor (BPH))	4	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	100 100	6.25 6.25	3.13 6.25	6.25 12.5		<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	+	##	Poor	-
18	M 74	C.C.C. (Neurogenic bladder (BPH))	4	<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)						<i>P. aeruginosa</i> (10 ⁵)	#	#	Poor	-

Table 1-2 (Contid)

No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	UTI group	Organisms (/ml)				Post-treatment	Pyuria		Response	Side effect			
				Pre-treatment	KW-1070	MIC(μ g/ml)	GM		DKB	AMK			Pre-treatment	Post-treatment	
19	M 70	C.C.C. (Bladder cancer) (Rectal cancer)	4	<i>E. coli</i> (10 ⁶)	6.25	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13	##	-	Excellent	-	
					12.5	3.13	100	25	>100	>100	+	##			-
20	M 85	C.C.C. (BPH)	5	<i>Serratia</i>	12.5	>100	>100	>100	>100	>100				Poor	-
					25	1.56	0.78	3.13	3.13	6.25		+	##		
21	F 54	C.C.P. (bil. Kidney calculi)	6	<i>P. mirabilis</i> (10 ⁵)	12.5	3.13	6.25	6.25	6.25	12.5				Poor	-
					25	6.25	6.25	50	50	>100	##	##			
22	M 75	C.C.C. (Prostatic cancer)	6	<i>S. marcescens</i> <i>S. epidermidis</i> (10 ⁵)	12.5	12.5	100	100	100	100				Excellent	-
					12.5	12.5	100	100	100	>100	##	##			
23	M 63	C.C.C. (BPH)	6	<i>S. aureus</i> (10 ⁶) <i>S. faecalis</i> (10 ⁶)										Poor	-
											+	+			
24	M 63	C.C.C. (Bladder cancer) (TUR)	6	<i>E. coli</i> (10 ⁷)	6.25	1.56	3.13	3.13	3.13	3.13				drop out	-
					12.5	3.13	100	25	>100	>100	+	+	N.D.		
25	F 60	C.C.C. (Bladder cancer)	6	<i>E. aerogenes</i> (10 ⁷)										drop out	-
											+	+			

Table 1-2 (Contid)

No.	Sex Age	Diagnosis (Underlying disease)	UTI group	Organisms (/ml)					Pyuria		Response	Side effect		
				Pre-treatment	MIC($\mu\text{g/ml}$) $10^4/10^6$	KW-1070	GM	DKB	AMK	Post-treatment			Pre-treatment	Post-treatment
26	F 48	C.C.C. (Bladder cancer)		<i>K. pneumoniae</i> <i>P. mirabilis</i> (10^3)	6.25	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	+	+	drop out	-
					6.25	0.78	1.56	1.56	1.56	1.56	-	+	+	drop out
27	M 69	C.C.C. (Prostatic cancer)		<i>P. putida</i> (10^3)	6.25	1.56	0.78	1.56	1.56	1.56	-	-	drop out	-
					12.5	6.25	>100	100	100	100	<i>P. putida</i> <i>P. aeruginosa</i> (10^5)	-	+	+

800 mg 群 6 症例), 慢性膀胱炎 35 症例 (400 mg 群 14 症例, 800 mg 群 21 症例) であった。

患者の年齢は 400 mg 群で 46 歳から 93 歳, 平均 72 歳, また 800 mg 群で 17 才から 85 歳, 平均 68 歳であった。性別は 400 mg 群で男 13 名, 女 3 名であり, 800 mg 群で男 22 名, 女 5 名であった。

II. 臨床効果

効果判定は UTI 研究会の UTI 薬効評価基準 (第 2 版)³⁾ に準拠し行なった。効果判定症例は, 尿中菌数が $10^4/\text{ml}$ 未満および所定の検査日に検査が施行されていない 6 症例 (400 mg 群 2 症例, 800 mg 群 4 症例) を除いた 400 mg 群 14 症例, 800 mg 群 23 症例であった。

1. 膿尿に対する効果

400 mg 群では, 正常化 4 症例, 改善 2 症例であり, 正常化+改善率は 43% であった (Table 2)。800 mg 群では, 正常化 3 症例, 改善 3 症例であり, 正常化+改善率は 26% であった (Table 3)。

2. 細菌尿に対する効果

400 mg 群では陰性化 6 症例, 減少 1 症例であり, 陰性化+減少率は 50% であった (Table 2)。800 mg 群では陰性化 6 症例, 減少 2 症例であり, 陰性化+減少率は 35% であった (Table 3)。

3. 総合臨床効果

400 mg 群で著効 2 症例, 有効 6 症例, 無効 6 症例で有効率 57% であり, 800 mg 群で著効 2 症例, 有効 9 症例, 無効 12 症例で有効率 48% であった (Table 2, 3)。

疾患群別総合臨床効果をみると, 単独感染群では 400 mg 群で 55%, 800 mg 群で 53% の有効率であり, 混合感染群では 400 mg 群で 67%, 800 mg 群で 25% の有効率であった (Table 4, 5)。

またカテーテル留置群では 400 mg 群で 50%, 800 mg 群で 43%, 一方カテーテル非留置群では 400 mg 群で 60%, 800 mg 群で 50% の有効率であった (Table 4, 5)。

III. 細菌学的効果

投与前尿中から分離しえた菌株は 400 mg 群で 17 株, 800 mg 群で 27 株であった。KW-1070 投与により 400 mg 群では 13 株 (77%) が消失し, 800 mg 群では 19 株 (70%) が消失した。存続菌種は *Pseudomonas* と *P. aeruginosa* および 400 mg 群での *S. marcescens* であった (Table 6, 7)。

全体で 44 は株中 32 株が消失し, 消失率は 73% であった。

菌種別にみると, *S. aureus* などのグラム陽性球菌, *Enterobacter*, *Citrobacter*, *E. coli*, *Klebsiella* および

Table 2 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. (400mg/day)

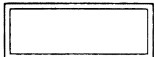
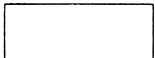
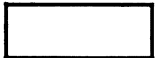
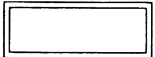
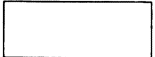

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	1	3	6 (43%)
Decreased			1	1 (7%)
Replaced	1		3	4 (29%)
Unchanged	1	1	1	3 (21%)
Efficacy on pyuria	4 (29%)	2 (14%)	8 (57%)	Case total 14
	Excellent	2 (14%)	Overall effectiveness rate 8/14 (57%)	
	Moderate	6		
	Poor (or failed)	6		

Table 3 Overall clinical efficacy of KW-1070 in complicated U.T.I. (800mg/day)

Bacteriuria \ Pyuria	Cleared	Decreased	Unchanged	Efficacy on bacteriuria
Eliminated	2	1	3	6 (26%)
Decreased			2	2 (9%)
Replaced	1	2	5	8 (35%)
Unchanged			7	7 (30%)
Efficacy on pyuria	3 (13%)	3 (13%)	17 (74%)	Case total 23
	Excellent	2 (9%)	Overall effectiveness rate 11/23 (48%)	
	Moderate	9		
	Poor (or failed)	12		

Proteus 属は両用量群ともに 100% の消失率を認めた
が、*Serratia* 属では 400mg 群で 4 株中 2 株 (50%)、
800mg 群で 5 株中 5 株 (100%) の消失であった。*Pseu-*
domonas 属では 400mg 群で 6 株中 4 株 (67%)、800
mg 群で 10 株中 2 株 (20%) の消失であり他菌種に比

べて低い消失率であった (Table 6,7)。このことは、
Pseudomonas 属の単独および *Pseudomonas* 属を含む
混合感染症例とその他菌種症例との総合臨床効果との比
較でより顕著であった。すなわち、Table 8 に示すよう
に両用量群ともに *Pseudomonas* 属の関与しない症例

Table 4 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection (400mg/day)

Group		No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	4	(29%)		2	2	50 %
	2nd group (Post-prostatectomy)	1	(8%)	1			100 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	0	(%)				%
	4th group (Lower U.T.I.)	6	(43%)		3	3	50 %
	Subtotal	11	(79%)	1	5	5	55 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	0	(%)				%
	6th group (No catheter indwelt)	3	(21%)	1	1	1	67 %
	Subtotal	3	(21%)	1	1	1	67 %
Total		14	(100%)	2	6	6	57 %

Table 5 Overall clinical efficacy of KW-1070 classified by type of infection (800mg/day)

Group		No. of cases	(Percent of total)	Excellent	Moderate	Poor	Overall effectiveness rate
Single infection	1st group (Catheter indwelt)	6	(26%)		3	3	50 %
	2nd group (Post-prostatectomy)	6	(26%)		4	2	67 %
	3rd group (Upper U.T.I.)	3	(13%)		2	1	67 %
	4th group (Lower U.T.I.)	4	(17%)	1		3	25 %
	Subtotal	19	(83%)	1	9	9	53 %
Mixed infection	5th group (Catheter indwelt)	1	(4%)			1	0 %
	6th group (No catheter indwelt)	3	(13%)	1		2	33 %
	Subtotal	4	(17%)	1		3	25 %
Total		23	(100%)	2	9	12	48 %

の有効率は 60% 以上を示すのに対し, *Pseudomonas* 属の関与する症例に対しては 50% あるいはそれ以下の有効率であった。全体でみると *Pseudomonas* 属の関与しない症例での有効率は 67%, *Pseudomonas* 属の関与する症例での有効率は 31% であった。

投与後出現菌は 400mg 群ではグラム陽性球菌が主で

あり, 800mg 群では他に *Pseudomonas* 属が認められた (Table 9, 10)。

IV. MIC と細菌学的効果

KW-1070 の MIC を測定しえた菌株数は 400mg 群で 14 株, 800mg 群で 16 株であった。10⁸cells/ml の接種菌液における MIC 分布のピークは 400mg 群で

Table 6 Bacteriological response to KW-1070 in complicated U.T.I. (400mg/day)

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>Enterobacter</i>	2	2 (100%)	
<i>Citrobacter</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	2	2 (100%)	
<i>P. morgani</i>	1	1 (100%)	
<i>Serratia</i>	4	2 (50%)	2
<i>Pseudomonas</i>	5	3 (60%)	2
<i>P. cepacia</i>	1	1 (100%)	
Total	17	13 (77%)	4

Table 7 Bacteriological response to KW-1070 in complicated U.T.I. (800mg/day)

Isolated	No. of strains	Eradicated (%)	Persisted
<i>S. aureus</i>	1	1 (100%)	
<i>S. epidermidis</i>	2	2 (100%)	
<i>S. faecalis</i>	2	2 (100%)	
<i>E. cloacae</i>	1	1 (100%)	
<i>E. coli</i>	3	3 (100%)	
<i>Klebsiella</i>	1	1 (100%)	
<i>P. mirabilis</i>	1	1 (100%)	
<i>P. vulgaris</i>	1	1 (100%)	
<i>Serratia</i>	3	3 (100%)	
<i>S. marcescens</i>	2	2 (100%)	
<i>Pseudomonas</i>	5	1 (20%)	4
<i>P. aeruginosa</i>	5	1 (20%)	4
Total	27	19 (70%)	8

Table 8 Clinical efficacy classified by bacteria

	Bacteria	Excellent	Moderate	Poor	Overall effective-ness rate
400 mg/day	I		5 (63%)	3 (38%)	63 %
	II	2 (33%)	1 (17%)	3 (50%)	50 %
800 mg/day	I	2 (15%)	7 (54%)	4 (31%)	69 %
	II		2 (20%)	8 (80%)	20 %

II : *Pseudomonas* / or *Pseudomonas* + α
 I : Other bacteria

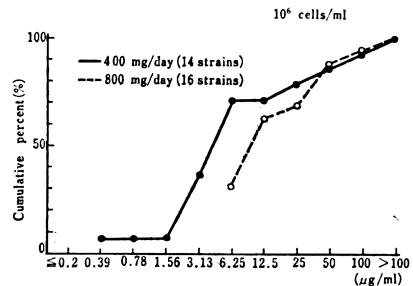
Table 9 Strains appearing after KW-1070 treatment in complicated U.T.I. (400mg/day)

Isolated	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	2 (40%)
α - <i>Streptococcus</i>	1 (20%)
G(+) <i>diplococcus</i>	1 (20%)
GNF-GNR	1 (20%)
Total	5 (100%)

Table 10 Strains appearing after KW-1070 treatment in complicated U.T.I. (800mg/day)

Isolates	No. of strains (%)
<i>S. epidermidis</i>	1 (10%)
<i>S. faecalis</i>	1 (10%)
<i>Enterobacter</i>	2 (20%)
<i>P. aeruginosa</i>	2 (20%)
<i>P. cepacia</i>	1 (10%)
<i>P. putida</i>	1 (10%)
<i>P. maltophilia</i>	1 (10%)
<i>Candida</i>	1 (10%)
Total	10 (100%)

Fig. 2 Relation between MIC and bacteriological response in KW-1070 treatment



	1/1 (100%)		4/4 (100%)	3/5 (60%)	1/1 (100%)	0/1 (0%)	1/1 (100%)	1/1 (100%)
400mg/day								
800mg/day				5/5 (100%)	4/5 (80%)	0/1 (0%)	1/3 (33%)	0/1 (0%)

No. of strains eradicated/No. of strains isolated

6.25 µg/ml, 800 mg 群で 6.25 µg/ml~12.5 µg/ml であった。また 3.13 µg/ml 以下の菌株は 800 mg 群には 1 株も認められなかった (Fig. 2)。また MIC ごとの消失率を 12.5 µg/ml 以下と 25 µg/ml 以上とで区分してみると, 400 mg 群で 80% と 75%, 800 mg 群で 90% と 17% であった。800 mg 群の MIC 25 µg/ml 以上の

Table 11-1 Laboratory findings (400mg/day)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Hemogram (%)						Platelet ($\times 10^4$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-pase (KU)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Serum elect- rolyte (mEq/L)		
					Baso	Eosino	Neutro		Lympho	Mono.							Na	K	Cl
							Band	Segment											
1	367	11.8	35.3	17,600	0	4	6	81	7	2	55.4	89	54	4.7	33.1	1.3			
	362	12.1	36.3	18,800	0	4	6	79	9	1	54.0	26	20	4.0	16.3	1.4			
2	300	9.2	26.1	4,100								19	10		9	1.0			
	298	9.0	25.1	3,200								26	9		8	0.9			
3	307	10.5	31.2	7,600								43	26		17				
	333	11.8	33.3	6,400								53	22		14				
4	315	10.0	29.5	9,500	0	1	7	70	19	2	33	38	31	6.5	17.9	0.9		5.14	
	371	11.5	34.0	9,200	0	1	4	75	11	9	34	19	14	6.7	32.0	1.2		5.35	
5	414	13.0	37.4	6,500	0	2	1	75	17	3	35.2	29	25	11.8	15	0.6		137 4.7 109	
	415	12.6	37.4	5,500	0	6	2	57	30	3	32.0	19	8	8.4	15	0.7		138 4.5 95	
6	481	14.2	42.7	5,000	0	1	6	71	21	1	28.2	16	12	1.6	11.2	0.8			
	430	12.9	38.5	5,700	0	7	1	58	27	7	32.1	20	12	1.6	13.7	0.8			
7	371	10.7	33.8	5,200	1	0	8	53	33	5	19.3	10	3	1.2	26.0	1.0			
	389	11.4	34.8	5,100	1	4	0	38	46	11	17.5	16	10	1.3	21.1	1.0			
8	376	12.0	37.0	8,400	2	0	3	83	10	2	27.6	8	8	19.3	13.4	0.9		136 4.6 106	
	373	11.9	36.0	7,300	1	5	3	67	23	1	14.0	9	9	11.8	22.1	1.1		135 4.6 107	
9	342	11.2	33.3	5,400	0	3	3	40	48	6	18.1	18	1	5.6	16	1.5		142 4.5 108	
	317	10.6	31.0	5,900	1	1	0	53	43	2	14.2	14	2	6.0	18	1.5		141 4.7 109	
10	320	10.5	32.5	8,200	1	2	6	78	5	8	29	14	2	8.1	9	0.8		147 4.0 103	
	290	9.6	29.2	7,200	4	6	6	78	5	4	33.8	9	2	5.7	10	0.8		148 3.8 106	
11	377	11.4	33.3	5,500								22	10		13	1.39			
	418	12.7	37.0	7,600								30	13		14	1.38			
12	362	12.0	35.0	14,600	0	1	1	85	11	2	26.0	13	18	7.3	16.5	1.2		137 4.2 98	
	349	12.0	36.0	4,900	0	5	2	61	28	4	17.6	8	8	8.1	8.6	0.8		142 5.4 99	
13	365	11.2	40.0	7,000	0	1	4	82	7	6	28	19	8	5.3	15.2	1.3			
	411	12.8	40.0	5,900	0	1	5	58	27	9	5.6	39	13	5.7	20.5	1.3			

Table 11-1 Laboratory findings (Contid)

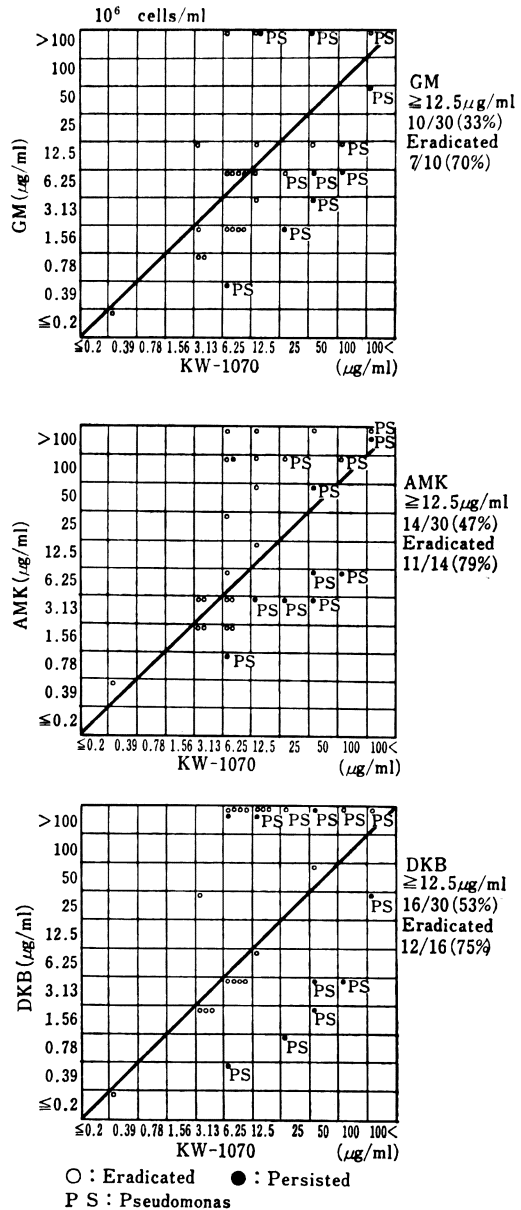
Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Hemogram (%)				Platelet ($\times 10^4$)	SGOT (U)	SGPT (U)	Al-pase (KU)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Serum electrolyte (mEq/L)		
					Eosino	Neutro Band	Neutro Segment	Lympho							Mono	Na	K
14	292	12.4	42.0	9,600	0	2	47	44	5	39	36	18.1	17.5	1.3			
	370	12.1	38.0	8,900	0	4	37	53	5	53	40	6.1	19.5	0.8			
15	408	12.5	36.0	5,100						26	17	4.6	17.6	0.7			
	406	12.1	36.5	5,900						22	14	4.5	10.0	0.8			
16	504	14.2	46.0	9,900						30	35	8.2	15.2	0.7			
	506	14.7	43.5	10,200						19	20	8.8	13.3	0.9			

Before
After

菌株 6 株のうち *Pseudomonas* 属が 5 株を占めてその全てが存続し 17% という低い消失率であった (Table 1-2)。

GM, AMK および DKB 耐性菌 (MIC 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上) の頻度およびこれら耐性菌に対する KW-1070 の細菌学的効果は Fig. 3 に示したとおりである。すなわち両

Fig. 3 Sensitivity correlogram and bacteriological response in KW-1070 treatment



用量群合せた MIC 測定 30 株のうち耐性菌頻度は GM 10 株 33%, AMK 14 株 47%, DKB 16 株 53% であり KW-1070 投与による消失率はそれぞれ GM 耐性菌で 7 株 70%, AMK 耐性菌で 11 株 79%, DKB 耐性菌で 12 株 75% であった。

V. 副作用

KW-1070 を投与した 43 症例 (400mg 群 16 症例, 800mg 群 27 症例) の中で, 本剤によると思われる自他覚的副作用は認められなかった。臨床血液検査では 400mg 群症例 No. 4 において BUN の軽度上昇を認めた。症例は 75 歳男性, 前立腺肥大症で摘出後 15 日目より KW-1070 を投与したものであり, 投与前 BUN は 17.9mg/dl と正常であったが, 投与後 32.0mg/dl と上昇した。投与終了後 5 日目頃より乏尿となり BUN 42.8mg/dl, 血清クレアチニン 1.8mg/dl, 血清 K 6.40mEq/L となり, イオン交換樹脂を用い尿量を増加せしめ 10 日目 BUN 33.3mg/dl, 血清クレアチニン 2.0mg/dl, 血清 K 5.86mEq/L と推移し, 7 ヶ月後では BUN 24.5mg/dl, 血清クレアチニン 1.3mg/dl, 血清 K 4.7mEq/L を示し, BUN は依然軽度の高値である。本剤による腎障害症例と考えられる。その他血液学, 血液生化学的諸検査において本剤によると思われる異常値はみられなかった (Table 11-1, 2)。

VI. 考察

KW-1070 (fortimicin) は pseudo-disaccharide という新規化学構造を有する。この特徴として 1) アミノ配糖体系抗生剤の不活化酵素のうち AAC (3)-I によってアセチル化されるだけであり, 他の不活化酵素には全て安定である。従って GM, DKB, AMK と交叉耐性がほとんどなく, これら薬剤に耐性を示す諸菌種にも優れた抗菌力が期待されること, 2) *Serratia* に対する抗菌力に比べ *P. aeruginosa* に対して抗菌力がやや弱いこと, 3) ラットにおける腎毒性は AMK よりも軽度であり, また聴器毒性もアミノ配糖体系抗生剤の中では最も弱く, RSM と同等もしくはやや軽度であることなどが報告されている^{3,4)}。本剤の複雑性尿路感染症に対する臨床効果を 400mg/日と 800mg/日の 2 用量にて検討した結果, 400mg 群の総合有効率は 57%, 800mg 群のそれは 48% であり, 用量に相関した臨床効果はみられなかった。この理由としては, 本剤の抗菌力が弱い *Pseudomonas* 属の単独もしくはこれを含んだ感染症例が 400mg 群で 6 症例, 800mg 群で 10 症例とやや 800mg 群に多くかつこの症例での有効率が 20% と低かったことが考えられる。また MIC を測定しえた菌株の感受性分布にて 800mg 群はより低感受性に分布していることも一因と考えられる。本剤の用量と臨床効果を検討した今回の成績か

らは明確な用量相関性は認められなかったが, *Pseudomonas* 属の関与しない症例での有効率が 400mg 群で 63%, 800mg 群で 69% であること, ならびに 400mg 群でみられなかった著効例が 800mg 群に 15% みられたことを考え合せると *Pseudomonas* 属の関与しない感染症例に対する用量相関性の一端がうかがわれる。

今回の検討における原因菌の GM, AMK, DKB に対する感受性にて 12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上 (10^6 cells/ml) の耐性菌頻度はそれぞれ 33%, 47%, 53% でありかつこれら他剤耐性菌に対する KW-1070 の細菌学的効果はそれぞれ 70%, 79%, 75% と優れた消失率であった。これら GM, AMK, DKB 耐性菌のすべてが酵素的不活化機構によるものとは断定できないが, 他のアミノ配糖体系抗生剤耐性株に対する KW-1070 の有用性が裏づけられたものと推察される。

副作用としては, 本剤によると思われる自他覚的症候は認められなかった。臨床血液検査では 400mg 群の 1 例に BUN の軽度上昇を認めた以外 800mg 群にも異常検査値は認めなかった。本剤の腎毒性は AMK より軽度との報告もあるが, 他のアミノ配糖体系抗生剤と同様注意することは必要である。

以上より, 本剤は尿路に基礎疾患を有する複雑尿路感染症に有効であること, 特に GM, DKB, AMK 耐性菌に有用な薬剤と考えられる。

VII. 結語

1) 複雑性尿路感染症に対し KW-1070 を 1 日 400mg あるいは 800mg を筋注し, 400mg 群 14 症例中著効 2 症例, 有効 6 症例, 無効 6 症例で有効率 57% であった。また 800mg 群 23 症例中著効 2 症例, 有効 9 症例, 無効 12 症例で有効率 48% であった。

2) 尿中分離菌株に対する細菌学的効果は 400mg 群 17 株中 13 株 (77%), 800mg 群は 27 株中 19 株 (70%) が消失した。*Pseudomonas* 属の消失率は 400mg, 800mg 群ともに他菌種の消失率に比し低かった。

3) 尿中分離菌株で GM, AMK, DKB 耐性菌 (12.5 $\mu\text{g/ml}$ 以上 10^6 cells/ml) 頻度はそれぞれ 30 株中 10 株 (33%), 30 株中 14 株 (47%), 30 株中 16 株 (53%) であり, かつこれら耐性菌に対する KW-1070 の消失率はそれぞれ 10 株中 7 株 (70%), 14 株中 11 株 (79%), 16 株中 12 株 (75%) であった。

4) 本剤によるものと断定できる自他覚的副作用は認めなかったが, 臨床血液検査にて 400mg 群に 1 例 BUN の軽度上昇を認めた。

5) 複雑性尿路感染症に対する KW-1070 の有効性, 特に GM, AMK, DKB 耐性株に対する有用性が実証された。

Table 11-2 Laboratory findings (800mg/day)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Hemogram (%)						Platelet ($\times 10^4$)	S-GOT (U)	S-CPT (U)	Al-pase (KU)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (g/dl)	Serum elect- rolyte (mEq/L)		
					Baso	Eosino	Neutro		Lympho	Mono							Na	K	Cl
							Band	Segment											
1	282	8.5	25.0	18,800												18.1	1.0		
	297	8.8	29.5	7,100												18.8	1.1		
2	294	8.0	26.5	8,300												13	0.9	138	
	319	9.5	30.4	7,000												17	0.8	137	
3	333	10.8	34.0	7,700	0	1	3	64	21	11						20.9	1.5		
	321	10.5	34.0	8,600	0	2	3	65	13	15						21.2	1.5		
4	349	10.8	32.6	6,400												13	1.1		
	372	11.2	34.4	6,400												10	1.1		
5	393	13.1	37.8	6,600												8	1.4		
	383	12.6	36.2	3,900												9	1.2		
6	354	11.0	32.7	9,200	0	3	2	56	10	12						13	0.8	138	
	399	12.0	35.6	7,700	0	1	5	51	35	8						14	0.7	142	
7	320	11.0	35.0	6,700	0	2	5	48	31	14						13.4	1.4		
	323	10.8	35.0	7,400	0	6	2	49	39	4						16.0	0.7		
8	443	12.7	37.8	5,200	0	6	8	37	44	3						8.6	0.9		
	443	12.6	37.4	5,400	0	5	4	45	40	6						8.1	0.8		
9	333	10.5	33	11,700	0	1	3	73	18	4						11.5	1.0		
	278	9.3	28	8,300	1	1	2	75	20	1						11.1	1.2		
10	515	13.4	42.5	11,000												16.0	0.9		
	492	13.1	40.5	7,100												10.2	1.0		
11	372	11.2	33.0	7,600												14.8	0.4		
	371	10.8	34.5	7,800												15.5	0.7		
12	358	11.0	32.1	8,200	0	3	6	74	14	3						18.0	1.1		
	337	10.4	30.0	5,400	0	4	3	63	20	9						11.7	1.1		
13	541	17.6	52.2	26,200	0	0	10	72	9	10						14.9	1.4		
	478	15.2	44.6	5,900	0	2	5	52	30	9						11.8	1.0		

Table 11-2 Laboratory findings (Contid)

Case No.	RBC ($\times 10^4$)	Hb (g/dl)	Ht (%)	WBC	Hemogram (%)						Platelet ($\times 10^4$)	S-GOT (U)	S-GPT (U)	Al-pase (KU)	BUN (mg/dl)	S-Creatinine (mg/dl)	Serum elect- rolyte (mEq L)		
					Baso	Eosino	Neutro		Lympho	Mono							Na	K	Cl
							Band	Segment											
14	453	13.6	44	7,800	1	4	6	47	36	6	9	2	6.4	22.4	1.7				
	403	12.7	40	6,300	0	5	4	47	33	11	15	4	4.4	24.5	1.7			5	
15	333	11.8	24	9,000	0	0	1	88	8	2	19	16	8.0	15.3	1.0	141	3.7	104	
	323	11.2	33	7,600	0	0	3	89	6	2	18	17	11.5	11.9	1.3	130	3.3	95	
16	375	12.0	35	5,700	0	7	4	63	22	4	12	10	7.3	11.0	0.5	143	4.2	103	
	370	12.2	37	4,900	1	4	4	49	39	3	3	3	8.5	21.5	1.1	147	3.9	105	
17	428	12.3	38	5,400	0	8	3	57	30	2	8	4	6.5	11.3	1.0	142	4.4	105	
	405	13.0	39	5,100	0	1	1	51	46	1	8	9	12.7	19.2	1.4	137	4.7	106	
18	453	13.2	40.0	5,100							29	20		22					
	434	12.5	38.5	5,700							24	12		18					
19	434	14.9	43.1	5,600							38	29	5.5	12	0.8	140	3.9	107	
	390	13.3	39.7	5,000							36	28	4.7	16	0.9	142	4.0	104	
20	382	11.8	35	5,700	0	8	2	54	34	2	20	14	7.4	16.2	1.0	137	4.1	100	
	352	12.0	36	4,700	1	15	1	58	25	0	24	12	7.9	18.4	1.0	138	4.4	107	
21	426	12.9	38	12,600	0	1	24	62	11	2	13	10	6.1	14.4	0.9	134	3.9	93	
	355	11.2	33	6,600	0	2	3	67	27	1	23	12	5.2	15.3	1.0	142	4.5	105	
22	406	13.1	37.3	11,800							30	26		21	1.1				
	395	12.6	36.3	6,200							34	22		24	1.5				
23	388	11.9	35.2	5,800	2	8	0	54	29	7	33	33	1.9	19.7	1.2				
	409	12.5	37.5	5,100	1	10	8	45	29	7	26	22	1.6	20.3	1.3				
24	363	12.1	34.1	7,800							25	20		11	1.2				
	385	11.4	32.6	7,400							20	23		14	1.1				
25	398	10.9	32.0	15,100							27	10		11					
	426	11.6	33.7	12,100							27	24		10					
26	382	11.2	32.5	7,500							36	12		11	1.1				
	377	10.7	31.8	6,900							39	11		14	1.0				
27	370	11.7	34.8	8,700							23	12		14	1.1				
	389	12.4	36.9	8,300							23	11		15	1.0				

文 献

- 1) NARA, T.; M. YAMAMOTO, I. KAWAMOTO, K. TAKAYAMA, R. OKACHI, S. TAKASAWA, T. SATO & S. SATO: Fortimicins A and B, new aminoglycoside antibiotics. I. Producing organism, fermentation and biological properties of fortimicins. *J. Antibiotics* 30: 533~540. 1977
- 2) EGAN, R. S.; R. S. STANASZEK, M. CIROVIC, S. L. MUELLER, J. TADANIER, J. R. MARTIN, P. COLLUM, A. W. GOLDSTEIN, R. L. De VAULT, A. C. SINCLAIR, E. E. FAGER & L. A. MITSCHER: FortimicinA and B, new aminoglycoside antibiotics. III. Structural identification. *J. Antibiotics* 30: 552~563, 1977
- 3) OHASHI, Y.; H. KAWABE, K. SATO, N. NAKAMURA, S. KURASHIGE & S. MITSUHASHI: *In vitro* and *in vivo* antibacterial activity of KW-1070. a new aminoglycoside antibiotic. *Antimicrob. Agents & Chemoth.* 17: 138~143, 1980
- 4) 第28回日本化学療法学会総会, 新薬シンポジウム I, KW-1070, 1980
- 5) 大越正秋: UTI 研究会薬効評価基準の改定について. *Chemotherapy* 27: 448~449, 1979

CLINICAL STUDY ON KW-1070 IN COMPLICATED URINARY TRACT INFECTIONS

NORITAKA ISHITO, KAZUTOYO MIYATA, HITOSHI TAKAMOTO,
MANABU HIRANO, YUJIRO OZAKI, YOSUKE MATSUMURA
and HIROYUKI OHMORI

Department of Urology, Okayama University Medical School
ATSUSHI KONDO

Department of Urology, Okayama Red Cross Hospital
KATSUICHI NANBA

Department of Urology, Okayama City Hoapital
TAKESHI SHIRAGA

Department of Urology, Okayama Saiseikai General Hospital
YASUHIRO KATAYAMA

Department of Urology, Tamano City Hospital
TERUAKI AKAEDA

Department of Urology, Tsuyama Prefectural Central Hospital

KW-1070, a new aminoglycoside antibiotic, is being developed by Kyowa Hakko Kogyo Co., Ltd., Japan.

1) KW-1070 was intramuscularly administered to patients with complicated urinary tract infections in a daily dose of 400 or 800mg. Of 14 patients who received 400mg, 2 had marked response and 6 had moderate response, while 6 obtained no benefit. The rate of response was 57%. In 23 patients receiving 800mg, the rate was 48%, since 2 patients had marked and 9 patients had moderate responses. The remaining 12 patients had no response.

2) As to the effect against bacteria isolated from the urine, 13 of 17 strains (77%) were eradicated in the 400-mg group and 19 of 27 strains (70%) were eradicated in the 800-mg group. The rate of eradication of *Pseudomonas* was lower than those of other organisms whether the dose administered was 400mg or 800mg.

3) Of 30 strains isolated from the urine, 10 (33%) were resistant to GM (12.5 μ g/ml or more to 10^6 cells/ml), 14 (47%) to AMK and 16 (53%) to DKB. KW-1070 could eradicate 7 (70%) of 10 GM-resistant strains, 11 (79%) of 14 AMK-resistant strains and 12 (75%) of 16 DKB-resistant strains.

4) There were no subjective or objective adverse reactions to KW-1070, except for a slight elevation in BUN seen in one patient receiving 400mg.

5) This study confirms the effectiveness of KW-1070 in the treatment of complicated urinary tract infections, and especially the effectiveness against GM-, AMK- and/or DKB-resistant strains.